

Inflamación, aterosclerosis e infección, o la búsqueda de los eslabones perdidos

CARLOS P. BOISSONNET

La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria

Mucho se ha escrito ya acerca de la naturaleza inflamatoria de la aterosclerosis, la cual al actual “estado del arte” se asume como un hecho demostrado. (1) Las lesiones de la aterosclerosis representan una serie de respuestas moleculares celulares altamente específicas que llevan a la enfermedad inflamatoria aterosclerótica, la cual puede interpretarse como una respuesta a la injuria de la pared arterial. La injuria inicial generaría daño del endotelio en forma de denudación o disfunción endotelial y esta alteración gatilla el proceso aterosclerótico, dado que este endotelio dañado adhiere plaquetas y leucocitos, libera citocinas proinflamatorias, moléculas de adhesión y factores de crecimiento y adquiere propiedades procoagulantes. De allí en más, la evolución del fenómeno dependerá en gran medida de la persistencia de las noxas que dañan la pared arterial, que pueden llevar a un estado de inflamación crónica y progresiva, con posterior progresión de la placa y, eventualmente, erosión y fisura de ésta con su consecuencia directa, el síndrome coronario agudo.

¿Cuáles son las noxas que dañan el endotelio y la pared arterial e inician y perpetúan el proceso aterosclerótico? La investigación en este campo se ha guiado por la “hipótesis lipídica” y se ha postulado como principal noxa al colesterol LDL, en especial si se encuentra en valores elevados o se ha modificado químicamente de alguna forma (oxidación, glicosilación en la diabetes, incorporación dentro de complejos inmunes u otros). Otros elementos agresores posibles son los radicales libres generados por el tabaquismo, la hipertensión arterial o la diabetes, los valores elevados de homocisteína, elementos genéticos poco claros, inmunocomplejos o agentes infecciosos que directamente habitan la placa. (1)

El cuerpo de información existente sobre esta teoría inflamatoria de la aterosclerosis es muy importante y los marcadores de inflamación sistémica han recibido especial interés en este sentido. Se han analizado diferentes marcadores bioquímicos, pero en la actualidad la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP, por sus iniciales en inglés) es el marcador bioquímico recomendado. (2) La evidencia existente hasta el momento sostiene que la hs-CRP es un predictor independiente de riesgo coronario aumentado tanto en pacientes coronarios agudos como en crónicos, tras procedimientos de intervención coronaria percutánea, luego de un accidente cerebrovascular y en pacientes con enfermedad vascular peri-

férica. En la población general se han realizado estudios prospectivos muy importantes, que se han incluido en un metaanálisis que comparó personas en el tercilo menor de hs-CRP con aquellas en el tercilo superior. (3, 4) Con una buena consistencia entre estudios, se observó un *odds ratio* de 2,0 (IC 95% 1,6-2,5) para eventos coronarios mayores para el tercilo mayor en comparación con el tercilo menor usado como referencia. Dentro de los trabajos incluidos en este metaanálisis pueden citarse estudios poblacionales grandes como ARIC, el estudio de Augsburg (Alemania) del MONICA (MONItoring trends and determinants in Cardiovascular disease), Women’s Health Study, Honolulu Heart Study y los estudios de prevalencia del NHANES (National Health And Nutrition Examination Survey). Se ha observado también asociación de hs-CRP con muerte súbita, accidente cerebrovascular y desarrollo de enfermedad arterial periférica.

La elevación de la hs-CRP mantiene una asociación independiente con eventos coronarios tras ajustar por los factores de riesgo cardiovascular, como edad, colesterol total, colesterol HDL, índice de masa corporal, diabetes, hipertensión, nivel de ejercicio e historia familiar de enfermedad coronaria, por el puntaje (*score*) de riesgo de Framingham o por los componentes del síndrome metabólico. (5-7) También se ha demostrado en poblaciones de ancianos el valor predictivo de la hs-CRP para eventos coronarios tras un extenso ajuste para factores de riesgo cardiovascular y mediciones de aterosclerosis subclínica, incluido IMT carotídeo, y para accidente cerebrovascular de modo independiente y aditivo con IMT carotídeo.

Elementos faltantes: la hipótesis infecciosa-inmune. Posible relación con la enfermedad periodontal

No debería entonces dudarse de que la inflamación detectada por elevaciones menores de hs-CRP tiene relación con el pronóstico vascular de personas sanas o de pacientes, en un amplio rango de situaciones clínicas.

Sin embargo, existen numerosas preguntas aún sin responder: ¿La inflamación se encuentra en la placa de ateroma o en otro sitio? Si es en la placa, ¿está marcando una característica cuantitativa que refleja una mayor extensión de enfermedad, o una característica cualitativa diferente de la placa que la hace más proclive a la progresión o el evento agudo? ¿Qué

noxas generan esta inflamación? ¿Son detectables y modificables?

Dentro de este contexto surge la pregunta acerca de si existe relación entre enfermedad periodontal y enfermedad vascular. La hipótesis es plausible desde lo biológico y desde lo epidemiológico: ambas entidades son muy frecuentes y la prevalencia de enfermedad periodontal se ha estimado entre el 35% y el 50% en la población general, (8) comparten factores de riesgo y la presencia de focos infecciosos crónicos periodontales podría ser el origen de bacteriemias repetidas o de respuestas inmunes exageradas y persistentes en el tiempo, las cuales podrían estar relacionadas con la enfermedad vascular al actuar como noxa.

El presente trabajo de Nicolosi y colaboradores (9) intenta aportar en esta línea de pensamiento. En un diseño de caso-control con 341 pacientes, los autores informan asociación entre el diagnóstico de coronariopatía prevaleciente y la existencia de enfermedad periodontal o de edentulismo, así como entre el antecedente de evento coronario mayor y la presencia de enfermedad periodontal, con *odds ratios* que incluso superan a factores de riesgo convencionales. Pueden hacerse críticas metodológicas y de informe importantes a este trabajo, como el hecho de que la población no se describe con claridad, que se seleccionó sólo un control por cada caso, que el grupo control había consultado por control de factores de riesgo, lo cual con toda probabilidad diluye la asociación entre enfermedad coronaria y el factor de riesgo en cuestión, y que los diseños de caso-control son poco aptos para establecer relaciones causa-efecto. Sin embargo, como los mismos autores lo aclaran, el trabajo no pretende fijar conclusiones, pero aporta información relevante para continuar en la línea de investigación.

Las publicaciones previas sobre el tema han arrojado resultados contradictorios. Existe información clínica y epidemiológica generada en la última década que sugiere que la infección dental crónica puede ser un factor de riesgo independiente para enfermedad aterosclerótica fatal y no fatal, en estudios de cohortes que ajustaron por edad, sexo, estado socioeconómico, hipertensión arterial, tabaquismo y colesterol sérico. (10, 11) Otros estudios, de caso-control y corte transversal, que utilizaron diferentes poblaciones, distintas definiciones de enfermedad dental y diferentes puntos clínicos, han encontrado asociaciones similares. (12, 13) Sin embargo, estudios de cohortes de gran envergadura como el Health Professional Follow-up Study, (14) el US Physicians' Health Study (15) y el NHANES I, (16) que incluyeron en total más de 74.000 personas, no han mostrado asociación entre enfermedad periodontal y riesgo de enfermedad coronaria. Al respecto, existen controversias acerca del modo de detección de la enfermedad periodontal en cada trabajo y el tipo de población incluida, pero el hecho es que no puede considerarse en el tiempo actual que se haya demostrado la existencia de una rela-

ción entre enfermedad periodontal y enfermedad cardiovascular.

No estamos presenciando aún el hallazgo de uno de los eslabones perdidos en la teoría inflamatoria-infecciosa-inmune de la aterosclerosis. Sabemos que la inflamación tiene un papel preponderante en el inicio y la progresión de la enfermedad aterosclerótica y que los marcadores inflamatorios son útiles para predecir su progresión, pero siguen faltando elementos clave necesarios para consolidar estas teorías. Seguiremos buscando.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
2. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499-511.
3. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1477-82.
4. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000;321:199-204.
5. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:2007-11.
6. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557-657.
7. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107:391-7.
8. Albandar JM, Brunelle JA, Kingman A. Destructive periodontal disease in adults 30 years of age and older in the United States, 1988-1994. *J Periodontol* 1999;70:13-29.
9. Nicolosi LN, Lewin PG, Díaz Casale A, Lazzari R, Giglio MJ. La enfermedad periodontal como factor de riesgo en la cardiopatía isquémica. *Rev Argent Cardiol* 2003;71: 250-5.
10. DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ* 1993;306:688-91.
11. Mattila KJ, Valtonen VV, Nieminen M, Huttunen JK. Dental infection and the risk of new coronary events: prospective study of patients with documented coronary artery disease. *Clin Infect Dis* 1995;20:588-92.
12. Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesaniemi YA, Syrjala SL, et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ* 1989;298:779-81.
13. Loesche WJ, Schork A, Terpenning MS, Chen YM, Domínguez BL, Grossman N. Assessing the relationship between dental disease and coronary heart disease in elderly U.S. veterans. *J Am Dent Assoc* 1998;129:301-11.
14. JSHIPURA KJ, Rimm EB, Douglass CW, Trichopoulos D, Ascherio A, Willett WC. Poor oral health and coronary heart disease. *J Dent Res* 1996;75:1631-6.
15. Christen W, Hennekens C, Ajani U, Ridker P. Periodontal disease and risks of cardiovascular disease. *Circulation* 1998;97:821 (abstract).
16. Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, DeRouen TA. Periodontal disease and coronary heart disease risk *JAMA* 2000;284:1406-10.